

Aus der Chirurgischen Abteilung des Rätischen Kantonsspitals Chur
(Chefarzt: Professor Dr. med. M. Allgöwer)

**Vergleichende Untersuchungen über den
Einfluß verschiedener Antiphlogistica und
eines Diureticums auf das posttraumatische
Oedem bei operierten Unterschenkelfrakturen**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der gesamten Heilkunde
der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von
WALTER MÜLLER
von Gächlingen / SH

Aulendorf i. Württ.

1965

Von der Medizinischen Fakultät Basel
genehmigt auf Antrag von Herrn Professor Dr. med. M. Allgöwer
Tag der Promotion: 26. Januar 1965



Erschienen in „Arzneimittel-Forschung“ 15, 1323 (1965)

Trotz weit verbreiteter Anwendung entzündungshemmender Substanzen, sind quantitative klinische Untersuchungen der Wirkungen solcher Präparate recht spärlich [1, 2, 3, 5, 6, 7, 8].

Unsere Patienten mit operierten Unterschenkelfrakturen stellen ein ziemlich einheitliches Krankengut mit vergleichbarem Trauma, standardisiertem chirurgischem Behandlungsverfahren und standardisierter Nachbehandlung dar. Dies ergibt relativ günstige Voraussetzungen für die vergleichende klinische Prüfung schwellungsvermindernder Substanzen. Wir haben bereits früher über unsere Erfahrungen während der Wintersaison 1961/62 berichtet [1]. In der folgenden Wintersaison 1962/63 wurden diese Untersuchungen weitergeführt. Dieser ungewöhnlich kalte Winter ergab eine eindeutige Abhängigkeit der posttraumatischen Schwellung von der am Unfalltag herrschenden Außentemperatur, wobei tiefe Außentemperaturen eine deutliche schwellungsverhütende Wirkung zeigten [7].

In der Folge soll über unsere Untersuchungen in der Wintersaison 1963/64 berichtet werden. Es schien von Interesse, der Wirkung des 1-Phenyl-2-(p-hydroxyphenyl)-3,5-dioxo-4-n-butyl-pyrazolidin-monohydrats (Oxyphenylbutazon, Tanderil®)*), die Wirkung eines Diureticums gegenüberzustellen und zugleich zusätzliche über die Temperaturabhängigkeit der posttraumatischen Schwellung zu sammeln.

Material und Methodik

Unsere Untersuchungen erfaßten 83 Patienten mit frischen Unterschenkelfrakturen nach Skiunfällen, die alle möglichst sofort nach Einlieferung durch eine stabile Osteosynthese versorgt wurden. Prämedikation, Narkose, Operation und Nachbehandlung erfolgten nach einem andernorts im Detail beschriebenen standardisierten Plan [1]. Unmittelbar nach der Spitalaufnahme wurden die axilläre Körpertemperatur sowie die Hauttemperaturen inguinal und medial über der Wadenmitte am gesunden und frakturierten Bein sowie die Hauttemperatur über der Frakturstelle mit einem Hautthermometer, System Heidenwolf, gemessen. Zur Auswertung verwendeten wir den Durchschnittswert dreier Messungen. Hauttemperaturen von Patienten mit Transportgips wurden bei der Auswertung nicht berücksichtigt.

12 ± 4 h nach Operationsende erfolgte das Anzeichnen der Meßstellen und die erste Umfangmessung nach Entfernung sämtlicher Verbände. Die drei Meßstellen legten wir wie folgt fest:

*) Hersteller: J. R. Geigy A.G., Basel (Schweiz); in Deutschland: Dr. K. Thomae GmbH, Biberach a. d. Riß.

mittlere Meßstelle = Hälfte der Distanz zwischen Tuberositas tibiae und Malleolus internus
 obere Meßstelle = Hälfte der Distanz zwischen mittlerer Meßstelle und Tuberositas tibiae
 unter Meßstelle = Hälfte der Distanz zwischen mittlerer Meßstelle und Malleolus internus

Die Messungen führten wir mit einem schmalen, weichen Meßband durch, dessen Lage bei der ersten Messung mit Kugelschreiber durch parallele Linien genau angezeichnet wurde. Sie erfolgten vom ersten bis fünften postoperativen Tag alle 24 h zur selben Tageszeit durch denselben Arzt. Die Fehlerbreite der Meßmethode betrug $\pm 3\%$.

Die Patienten wurden ohne Auslese in der Reihenfolge ihrer Einlieferung fünf verschiedenen Gruppen zugewiesen und erhielten die zu prüfenden Medikamente auf Grund unserer früheren Erfahrungen ausnahmslos präoperativ.

Gruppe 1

16 Patienten erhielten Oxyphenbutazon. Die präoperative „loading dose“ betrug 4 Dragees à 100 mg, die Erhaltungsdosis vom 1.—5. postoperativen Tag 3×2 Dragees à 100 mg.

Gruppe 2

17 Patienten erhielten das Langzeitdiureticum 1-Oxo-3-(5'-sulfonyl-4'-chlorophenyl)-3-hydroxyisindolin (Chlorthalidon, Hygroton®*). Die präoperative „loading dose“ betrug 2 Tabletten à 100 mg. Eine zweite und letzte Dosis von 1 Tablette à 100 mg verabreichten wir am 2. postoperativen Tag. Bei sämtlichen Patienten wurde während 5 Tagen die Diurese gemessen und bei ca. der Hälfte der Patienten nach 5 Tagen das Serumkalium bestimmt.

Gruppe 3

16 Patienten erhielten das Präparat 1 (GP 40801, eine Isoxazol-verbinding) der Firma J. R. Geigy AG in Basel. Die präoperative „loading dose“ betrug 2 Kapseln à 200 mg, die Erhaltungsdosis vom 1.—5. postoperativen Tag 5 Kapseln à 200 mg pro die. Bei der Mehrzahl der Patienten wurde am Ende der Medikation das gesamte Blutbild kontrolliert.

Gruppe 4

16 Patienten erhielten das Präparat 2 (GP 40387, ein Glucosamin-Derivat) der Firma J. R. Geigy AG in Basel. Die präoperative „loading dose“ betrug 2 Tabletten à 100 mg, die Erhaltungsdosis vom 1.—5. postoperativen Tag 3×1 Tablette à 100 mg pro die. Auch in dieser Gruppe kontrollierten wir bei der Mehrzahl der Patienten am Ende der Medikation das Blutbild.

Gruppe 5

18 Patienten dienten als Kontrolle und erhielten Placebos in der gleichen Dosierung wie Gruppe 1. Bei sämtlichen Patienten dieser Gruppe wurde für 5 Tage die Diurese gemessen, als Vergleichsbasis zur Hygroton-Gruppe.

Die statistische Berechnung der Signifikanz zweier Mittelwerte erfolgte mittels des Student's t-Test's. Die Auswertung unserer Umfangmessungen geschah in der bereits früher beschriebenen Weise [2]. Umfangveränderungen drückten wir in ‰ des Ausgangswertes aus, wobei dieser an jeder Meßstelle bei der ersten Messung als 1000‰ angenommen wurde.

Resultate

Schwellungshemmende Wirkung

Abb. 1 zeigt die Abschwelldkurve in ‰ sämtlicher fünf Gruppen, wie wir sie aus den Durchschnittswerten der drei Meßstellen errechneten. Das Maximum der Schwellung wurde in sämtlichen Gruppen, mit Ausnahme der Hygroton-Gruppe, am zweiten postoperativen Tag

*) Hersteller: J. R. Geigy A.G., Basel (Schweiz); in Deutschland: Dr. K. Thomae GmbH, Biberach a. d. Riß.

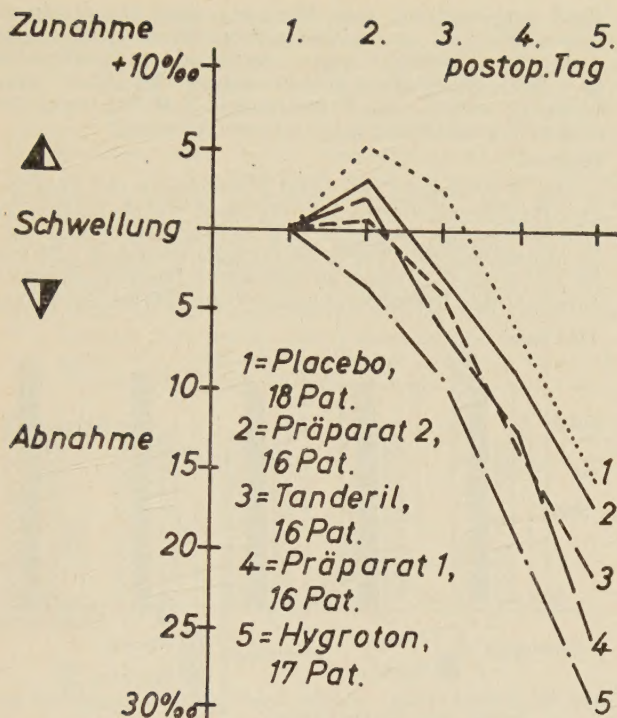


Abb. 1: Abschwelkkurven der 5 Gruppen in ‰ des Ausgangswertes, berechnet aus dem Durchschnitt der 3 Meßstellen.

erreicht, worauf die Schwellung in allen fünf Gruppen in vergleichbaren Raten abnahm. Das auffälligste Resultat zeigt die Hygroton-Gruppe, bei der sich bereits 12 h nach der Operation eine massive Abnahme der Schwellung zeigt. Dies ist bei keinem anderen Medikament zu beobachten. Statistisch sind die Unterschiede der Hygroton-Gruppe zur Placebo-Gruppe an sämtlichen Tagen hoch signifikant mit einem $p < 0,01$. Auch Tanderil zeigt wiederum eine schwellungshemmende Wirkung, obschon am zweiten postoperativen Tag eben noch eine leichte Zunahme der Schwellung um 0,82‰ zustande kommt. Die Unterschiede zur Placebo-Gruppe sind jedoch für alle vier Tage statistisch nicht signifikant (p am zweiten postoperativen Tag $< 0,2$, am dritten postoperativen Tag $< 0,2$, am vierten postoperativen Tag $< 0,1$, am fünften postoperativen Tag $< 0,2$). Das Präparat 1 (GP 40801) zeigt eine dem Tan-

deril vergleichbare, gute Wirkung, und der abschwel-
lende Effekt ist am dritten postoperativen Tag gegen-
über der Placebo-Gruppe statistisch wahrscheinlich
($p < 0,05$), am fünften postoperativen Tag sicher signi-
fikanter ($p < 0,02$). Das Präparat 2 (GP 40 387) zeigt nur
eine mäßige schwellungshemmende Wirkung.

Diurese

Abb. 2 zeigt die Trink- und Urinmengen der Placebo-
und Hygroton-Gruppe. Die täglichen Trinkmengen der
Placebo-Gruppe bewegen sich zwischen 1210 und 1370
ml, diejenigen der Hygroton-Gruppe zwischen 1220 und
1380 ml und sind somit vergleichbar. Die Urinausschei-
dung bei der Placebo-Gruppe ist mit 900 ml am ersten

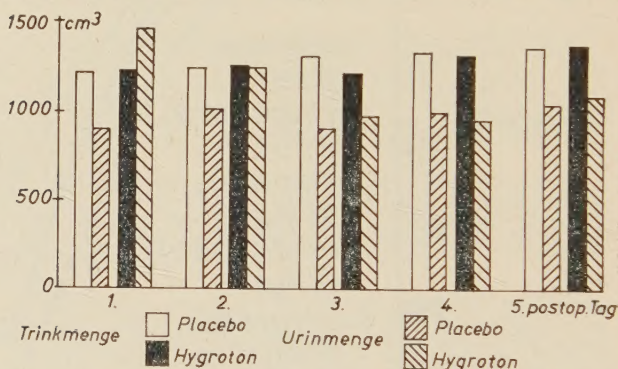


Abb. 2: Durchschnittliche tägliche Trink- und Urinmengen der Hygroton- und Placebo-Gruppe.

postoperativen Tag am geringsten und bewegt sich
vom zweiten bis fünften postoperativen Tag zwischen
910 ml und 1050 ml mit leicht ansteigender Tendenz.
Hygroton bewirkt eine deutliche Steigerung der Urin-
ausscheidung während des ersten und zweiten postope-
rativen Tages um durchschnittlich 62,2%, resp. 21,5%
gegenüber der Placebo-Gruppe. Der Unterschied zur
Placebo-Gruppe ist am ersten postoperativen Tag sta-
tistisch hoch signifikant ($p < 0,0025$), am zweiten post-
operativen Tag nicht signifikant ($p < 0,10$). Der diure-
tische Effekt ist am dritten postoperativen Tag abge-
klungen, und die täglichen Urinmengen bis zum fünften
postoperativen Tag sind mit denjenigen der Placebo-
Gruppe vergleichbar.

Klimafaktoren, Körper- und Hauttemperaturen

Neben der Berücksichtigung der täglichen Außentem-
peratur, wie sie in Davos um 13 Uhr 30 herrschte, ver-
suchten wir, noch weitere, für ein Kältetrauma aufschluß-

reiche Daten zu erhalten und diese mit der auftretenden Schwellung in Beziehung zu setzen. Mit Hilfe eines Fragebogens ermittelten wir bei jedem Patienten die Art und Dauer der Kälteexposition bis zur Erreichung eines geheizten Raumes oder eines geheizten Transportmittels, die Liegezeit im Schnee, im Schatten oder unter Sonnenbestrahlung, Angaben über Windverhältnisse sowie Föhnlage. Diese Angaben konnten natürlich sinngemäß nur bei der Placebo-Gruppe verwendet werden. Die Berücksichtigung der Außentemperatur ergab wiederum Anhaltspunkte dafür, daß Temperaturen unter 0°C Schwellungshemmend wirken. Bei der Zusammenstellung unserer Placebo-Fälle nach Außentemperaturen über und unter 0°C ergaben sich bei je neun Patienten bei Temperaturen unter 0°C eindeutig niedrigere Schwellwerte, wie Abb. 5 zeigt. Hingegen konnten wir bei der relativ klei-

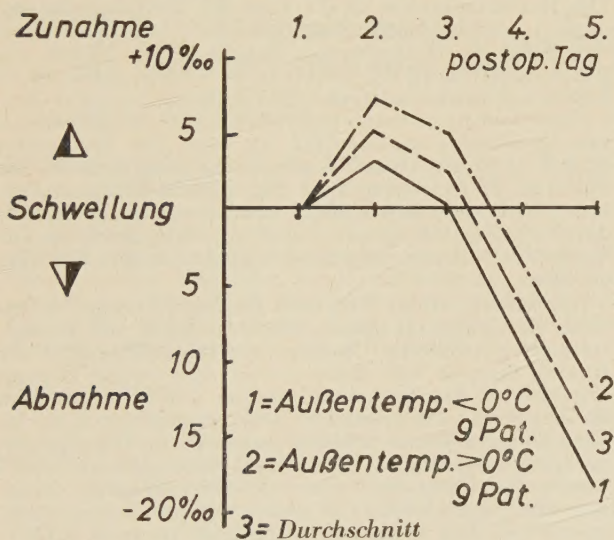


Abb. 5: Abhängigkeit der Schwellung von der Außentemperatur bei der Placebo-Gruppe.

nen Zahl von 18 Patienten keine relevanten Auswirkungen der Dauer der Kälteexposition, der Liegezeit im Schnee, der Wind- oder Föhnverhältnisse auf die postoperative Schwellung finden.

Die allgemeine, axillär gemessene Körpertemperatur bewegte sich bei 73 Patienten zwischen $35,7$ und 38°C und zeigte keine Abhängigkeit von der Außentempera-

tur. Hingegen fand sich bei längerem Intervall zwischen Unfall und Messung eine Tendenz zur Zunahme der Körpertemperatur, die 3 h nach dem Unfall meist über 37° C lag.

Die inguinale Hauttemperatur betrug im Durchschnitt bei 78 Patienten am gesunden Bein 33,0° C, diejenige an der Wade war um 2,5° C tiefer und betrug 30,3° C. Die Hauttemperaturmessungen am frakturierten Bein ergaben folgende Resultate: Die inguinale Hauttemperatur war bei 74 Patienten im Vergleich zur gesunden Seite im Durchschnitt um 0,28° C höher (in 37 Fällen um durchschnittlich 1,34° C höher, in 8 Fällen gleich, in 29 Fällen um durchschnittlich 0,95° C tiefer). Die Hauttemperatur über der Wadenmitte war im Durchschnitt um 1,04° C höher als beim gesunden Vergleichsbein (in 33 Fällen um durchschnittlich 1,83° C höher, in 4 Fällen gleich, in 17 Fällen um durchschnittlich 1,71° C tiefer). Die Hauttemperatur direkt über der Frakturstelle gemessen, war im Durchschnitt um 0,44° C tiefer als über der Wade des frakturierten Beines (in 45 Fällen um durchschnittlich 1,05° C tiefer, in 14 Fällen gleich, in 15 Fällen um durchschnittlich 0,92° C höher).

Diese Temperaturunterschiede schienen wiederum einem Zeitfaktor unterworfen zu sein. Bei Messungen 0—2 h nach dem Unfall fand sich inguinal in 100% der Fälle am frakturierten Bein eine höhere Hauttemperatur. 2—5 h nach dem Unfall war dies nur mehr in 40% der Fälle, 5 h und später wieder in 80%. Auch an der Wade des frakturierten Beines fand sich eine ähnliche Tendenz.

Interessant ist der Vergleich der positiven und negativen Hauttemperaturänderungen in bezug auf die auftretende Schwellung. Unterteilen wir die Placebo-Fälle in eine Gruppe mit höheren und eine zweite Gruppe mit tieferen Hauttemperaturen am frakturierten Bein im Vergleich zum gesunden Bein, so findet sich in der Gruppe mit höheren Hauttemperaturen im Durchschnitt eine deutlich geringere Schwellung. Dies geht aus Abb. 4 hervor. Die Unterschiede der Schwellwerte beider Gruppen sind jedoch weder am ersten noch am zweiten postoperativen Tag statistisch signifikant (p je $< 0,15$).

Verträglichkeit, Laboruntersuchungen

Sowohl Tanderil als auch die Präparate 1 und 2 verursachten keinerlei Unverträglichkeitsreaktionen. Hingegen zeigten sich bei der Hygroton-Gruppe in 10 von 18 Fällen (56%) Nebenerscheinungen, die sich als Erbrechen, Nausea und allgemeines Unwohlsein während des ersten und zweiten postoperativen Tages äußerten. Harnrang, Harnverhaltungen und andere Miktionsstörungen waren nicht häufiger, als dies in der postoperativen

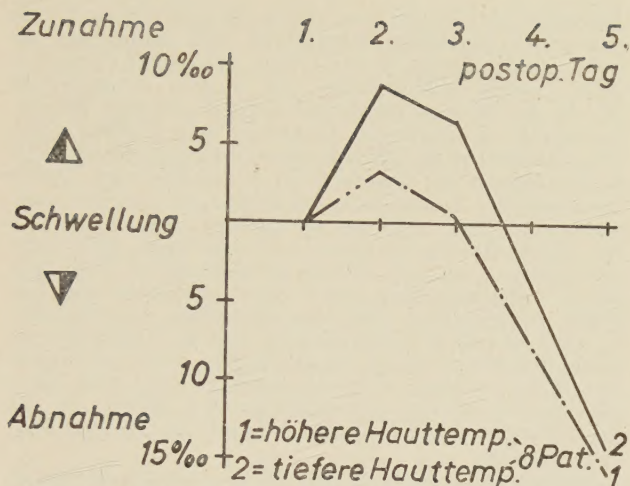


Abb. 4: Zusammenhang zwischen Schwellung und Hauttemperaturen bei der Placebo-Gruppe.

Phase allgemein üblich ist. Klinisch manifeste Thrombosen oder Embolien als Ausdruck einer Hyperkoagulabilität, wie diese nach Diuretica-Verabreichung schon beschrieben worden ist [4], traten nicht auf. Gerinnungsphysiologische Untersuchungen konnten nicht durchgeführt werden. Sämtliche Serum-Kaliumwerte nach Abschluß der Behandlung bewegten sich im Bereich der Norm. Bei den Präparaten 1 und 2 fanden sich keine Veränderungen des qualitativen Blutbildes.

Diskussion

Umfangmessungen am Unterschenkel haben sich uns zur objektiven Untersuchung der entzündungshemmenden Wirkung antiphlogistischer Substanzen als brauchbare Methode erwiesen, wenn diese unter streng standardisierten Bedingungen durchgeführt werden. Auf Grund unserer früheren Erfahrungen, wonach prä- und postoperative Verabreichung von Oxyphenbutazon der ausschließlichen postoperativen Verabreichung eindeutig überlegen ist, haben wir in der Wintersaison 1963/64 sämtliche Medikamente bereits präoperativ verabreicht. Oxyphenbutazon zeigte auch jetzt wieder einen schwellungshemmenden Effekt, der allerdings in der jetzigen Untersuchungsserie weniger deutlich zum Ausdruck kommt und statistisch gegenüber einer Placebo-Gruppe nicht immer signifikant zu sein scheint. Die Placebo-Gruppe dieser Untersuchungsserie wies im Durchschnitt

gegenüber derjenigen vom Winter 1961/62 einerseits eine wesentlich geringere Schwellung auf, andererseits erhebt sich die Frage, ob die früher präoperativ verwendete rectale Applikation der oralen vorzuziehen ist, da die Resorptionsverhältnisse im oberen Magen-Darmtrakt postoperativ verändert sein können. Eine dem Tanderil vergleichbare schwellungshemmende Wirkung zeigte das Präparat 1. Es vermochte eine leichte Zunahme der Schwellung auf 2,16‰ am zweiten postoperativen Tag nicht zu verhindern, zeigte aber an den folgenden Tagen einen etwas steileren Abfall der Schwellkurve mit am dritten postoperativen Tag statistisch wahrscheinlicher, am fünften postoperativen Tag sicher signifikanter Wirkung gegenüber der Placebo-Gruppe. Es läßt sich deshalb auch eine gute schwellungsvermindernde Wirkung vermuten. Das Präparat 2 zeigte nur einen mäßigen schwellungshemmenden und einen schlechteren schwellungsvermindernden Effekt, da die Schwellkurve deutlich flacher verläuft als bei der Placebo-Gruppe.

Auffallend ist die in unserer Untersuchungsserie durch kein anderes Medikament erreichte hervorragende Wirkung des Langzeit-Diureticums Hygroton. Bereits 12 h nach der Operation läßt sich keine Zunahme der Schwellung mehr feststellen, der schwellungsverhütende Effekt ist sehr deutlich. Dieser Effekt ist wahrscheinlich auf die entwässernde Wirkung zurückzuführen, wie diese in der eindeutig gesteigerten Diurese am ersten und zweiten postoperativen Tag zum Ausdruck kommt. Die im Tierversuch am Formalin- und Serotonin-Ödem der Rattenpote nachgewiesene, lokale, antiexsudative Wirkung von Hygroton wurde ebenfalls auf diesen Wirkungsmechanismus zurückgeführt [9]. Unsere Untersuchungen weisen somit indirekt darauf hin, daß der exsudativen Komponente bei der posttraumatischen Entzündung eine hervorragende Bedeutung zukommt.

Eine konstant auffallende Beobachtung soll hier noch erwähnt werden. Obschon bei keiner Versuchsgruppe Wundheilungsstörungen auftraten, zeigten sämtliche mit Hygroton behandelten Patienten eine auffällig schöne und vor allem rasche Wundheilung. Diese Beobachtung unterstützt die Ergebnisse von Zedderfeldt [10], der ein lokales Ödem als einen die Wundheilung verzögernden Faktor betrachtet.

Leider geht die ausgezeichnete schwellungshemmende Wirkung des Hygrotons mit einem hohen Prozentsatz von Nebenwirkungen einher. Die Gefahr der Hypokaliämie sowie der Hyperkoagulämie scheint uns wegen der geringen Dauer der Medikation im Falle der Anwendung zur Schwellungsprophylaxe gering zu sein. Das gehäufte Auftreten von Nausea und Erbrechen legt uns

jedoch Zurückhaltung nahe. Es sei in diesem Zusammenhang darauf hingewiesen, daß die stark gesteigerte Diurese zusammen mit Erbrechen relativ rasch zur extrazellulären Dehydratation und Hämokonzentration föhren kann mit allen Zeichen der hypovolämischen Kreislaufsituation. Es wäre zu prüfen, ob sich mit einer niedrigeren Dosierung die Nebenwirkungen verringern lassen ohne wesentliche Verschlechterung des Effektes.

Wie aus Abb. 3 hervorgeht, konnte die Beziehung zwischen Schwellung und Außentemperatur bestätigt werden. Unser Versuch, das Kältrauma durch zusätzliche meteorologische und andere Daten weiter zu objektivieren, hat keinerlei neue Gesichtspunkte zutage gefördert. Messungen der Körpertemperaturen zeigten keine Abhängigkeit von der Außentemperatur. An Hand der 74 Fälle mit Hauttemperaturmessungen konnte am frakturierten Bein keine Korrelation der Temperaturunterschiede mit der Körper- oder Außentemperatur gefunden werden. In der Mehrzahl der Fälle waren am frakturierten Bein die Hauttemperaturen inguinal und vor allem an der Wade gegenüber dem gesunden Vergleichsbein höher. In $\frac{1}{3}$ der Fälle fanden sich direkt über der Frakturstelle gleiche oder tiefere Hauttemperaturen als über der entsprechenden Wade. Dies deutet darauf hin, daß unter anderem die Mikrozirkulation im Bereich der Fraktur erheblich gestört sein muß.

Interessant ist die Beobachtung, daß die wahrscheinlich durch die reaktive Hyperämie bedingten, erhöhten Hauttemperaturen am frakturierten Bein mit geringerer postoperativer Schwellung einhergehen. Dies würde dafür sprechen, daß durch die verbesserte Durchblutung ein rascherer Abtransport einer allfälligen, die Schwellung auslösenden oder unterhaltenden Noxe erfolgt.

Zusammenfassung

An 85 wegen Skiunfällen osteosynthetisierten Patienten wurde die schwellungsverhütende und schwellungsvermindernde Wirkung von 1-Phenyl-2-(p-hydroxyphenyl)-3,5-dioxo-4-n-butyl-pyrazolidin-monohydrat (Oxyphenbutazon, Tanderil®), eines Isoxazolopyrimidins (GP 40801, J. R. Geigy AG, Basel), eines Glucosamin-Derivates (GP 40587, J. R. Geigy AG, Basel), sowie von Placebos auf die postoperative Schwellung geprüft und die Wirkung dieser Antiphlogistica derjenigen des Langzeit-Diureticums 1-Oxo-5-(5-sulfamyl-4'-chlorophenyl)-3-hydroxy-isindolin (Hygrotin®) gegenübergestellt. Gleichzeitig erfolgten durch Messungen der Außens- Körper- sowie Hauttemperaturen Untersuchungen über die Temperaturabhängigkeit der posttraumatischen Schwellung. Sämtliche Medikamente wurden bereits präoperativ verabreicht. Oxyphenbutazon zeigte eine gute

Wirkung, ebenso die Isoxazolverbindung mit am dritten postoperativen Tag statistisch wahrscheinlicher, am fünften postoperativen Tag signifikanter Wirkung. Das Glucosamin-Derivat ergab nur eine mäßige, Hygroton aber eine an sämtlichen Tagen statistisch hoch signifikante Wirkung, indem von der ersten postoperativen Messung an bereits eine massive Abnahme der Schwellung auftrat. Tiefe Außentemperaturen gehen im allgemeinen mit geringerer postoperativer Schwellung einher. Die axillär gemessene Körpertemperatur zeigt keine Abhängigkeit von der Außentemperatur. In der Mehrzahl der Fälle finden sich am frakturierten Bein, mit Ausnahme der Frakturstelle, höhere Hauttemperaturen als am gesunden Bein. Höhere Hauttemperaturen scheinen eher mit geringerer Schwellung einherzugehen. Die Zusammenhänge zwischen Temperaturmessungen und Schwellung sowie die Wirkung des Hygrotons werden diskutiert.

Summary

Comparative Studies on the Influence of Several Antiphlogistics and a Diuretic on the Post-traumatic Edema in Surgically corrected Fractures of the Lower Leg

In 83 patients having undergone osteosynthesis of lower leg fractures sustained during skiing, the edema-preventing and edema-reducing effects of 1-phenyl-2-(p-hydroxyphenyl)-3,5-dioxo-4-n-butyl-pyrazolidine monohydrate (hydroxyphenbutazone, Tanderil®), an isoxazole compound (GP 40 801, J. R. Geigy A.G., Basel), a glucosamine derivative (GP 40 387, J. R. Geigy A.G., Basel) and placebos were tested in regard to the postoperative swelling. The effects of these antiphlogistics were compared with that of the long-acting diuretic 1-oxo-3-(3'-sulfamyl-4'-chlorophenyl)-3-hydroxy-isoindoline (Hygroton®). At the same time a probable interrelationship between the post-traumatic edema and the outdoor temperature was studied by measuring outdoor, body and skin temperatures. The administration of all the drugs was already started preoperatively. Hydroxyphenbutazone showed good effects, though statistically not significant, as did the isoxazole compound with on the 3rd day probable, on the 5th day statistically significant effect. The glucosamine derivative was only moderately effective, while Hygroton showed a statistically highly significant effect on all postoperative days as manifested by a substantial reduction of the swelling starting after the first measurement. Low outdoor temperatures usually tend to inhibit edema formation. The axillary body temperature was not related to the outdoor temperature. In the majority of cases, the

skin temperature of the fractured leg was elevated as compared to the normal leg, with exception of the fracture site itself. Elevated skin temperatures seemed to be associated with a lesser degree of edema. The interrelations between the measured temperatures and edema as well as the action of Hygroton are discussed.

Literatur

- [1] Allgöwer, M. et al., Schweiz. Med. Wschr. **93**, 565 (1963)
- [2] Gruber, U. F., Symposium über die posttraumatische Entzündung und ihre Behandlung, Davos 1964, p. 76 (Karger, Basel/New York 1965)
- [5] Haeger, K., Symposium über die posttraumatische Entzündung und ihre Behandlung, Davos 1964, p. 168 (Karger, Basel/New York 1965)
- [4] Kokot, F., Veyrat, R., Schweiz. Med. Wschr. **91**, 515 (1961)
- [3] Müller, W., Symposium über die posttraumatische Entzündung und ihre Behandlung, Davos 1964, p. 88 (Karger, Basel/New York 1965)
- [6] Olesen, E., Zachariae, L., Symposium über die posttraumatische Entzündung und ihre Behandlung, Davos, 1964, p. 98 (Karger, Basel/New York 1965)
- [7] Perren, S. M., Symposium über die posttraumatische Entzündung und ihre Behandlung, Davos 1964, p. 82 (Karger, Basel/New York 1965)
- [8] Pfeifer, H., Symposium über die posttraumatische Entzündung und ihre Behandlung, Davos 1964, p. 118 (Karger, Basel/New York 1965)
- [9] Stenger, E. G., Med. exp. I, **5**, 300 (1959)
- [10] Zederfeldt, B., Acta chir. scand. suppl. 224 (1957)

Anschr. d. Verf.: Dr. W. Müller, Rätisches Kantons- und Regional-
spital, Chirurgische Abteilung, Löestrasse 170,
Chur (Schweiz)

Curriculum vitae

Am 16. Februar 1950 in Schaffhausen geboren. Besuch der Primarschule in meinem Heimatort Gächlingen, Realschule in Neunkirch, Kantonsschule Schaffhausen mit Maturitätsprüfung Typus C 1949. Eidgen. Lateinmatura 1950. Medizinstudium in Zürich, ein klinisches Semester in Paris, Staatsexamen Frühjahr 1957 in Zürich. Anschließend Assistenzarzt an der Psychiatrischen Universitätsklinik Burghölzli, chron.-therap. Abteilung Stadtspital Waid, Zürich. 1960—62 Research fellow, Lab. for Surgical Research, Loma Linda University, Los Angeles, California. Anschließend wiederum Assistent an der Chir. Abteilung des Stadtspitals Waid, Zürich. Seit Frühjahr 1963 bin ich an der Chir. Abteilung des Kantonsspitals Chur tätig, wo ich die vorliegende Arbeit unter Leitung von Herrn Professor Allgöwer durchführte.

